

# COLÁGENO E O ENVELHECIMENTO CUTÂNEO

## COLLAGEN AND SKIN AGING

### Resumo

**Introdução** Envelhecer é um processo natural e progressivo que sofre estímulos que influenciam o envelhecimento da pele. O colágeno é uma fibra que apresenta elasticidade, estabilidade, resistência e estrutura aos sistemas. As alterações mecânicas no colágeno, influencia diretamente no mecanismo do envelhecimento.

**Objetivos** Análise por meio de revisão bibliográfica, mostrar a relação direta do colágeno com a senescência fisiológica da pele.

**Materiais / Sujeitos e Métodos** Realizado revisão teórica de 25 artigos e periódicos científicos, no período de 1986 a 2015, com análise qualitativa exploratória, a fim de demonstrar aspectos importantes da senescência cutânea relacionada ao colágeno e outros elementos. Sendo excluídos artigos voltados especificamente para indústria de cosméticos.

**Resultados** As alterações causadas por fatores intrínsecos, quando possíveis, e extrínsecos com condutas terapêuticas (radiofrequência, por exemplo) e atenção primária à saúde, resultariam em atraso na fisiologia do envelhecimento.

**Conclusões** A literatura encontrada evidencia clara relação entre colágeno e o envelhecimento. Estas alterações aceleradas têm forte impacto na qualidade de vida do indivíduo. É importante buscar opções quanto à modulação do envelhecimento que possam influenciar diretamente nos fatores que levam a senescência cutânea.

**Abstract** *Aging is a natural and progressive process that undergoes stimuli that influence skin aging. Collagen is a fiber that presents elasticity, stability, resistance and structure to the systems. Mechanical changes in collagen, influences the mechanism of aging. Analysis was carried out by means of bibliographic review, to show the direct relationship of collagen with the physiological senescence of the skin. Theoretical review carried out with analysis in scientific articles that proposes to demonstrate important aspects of skin senescence related to collagen and other elements. Articles related to collagen were used, and articles aimed specifically at the cosmetics industry were excluded. The literature found shows a clear relationship between collagen and aging. These accelerated changes have a strong impact on the individual's quality of life. It is important to look for options regarding the modulation of aging that can directly influence the factors that lead to skin aging.*

### Autora/Orientador



**Maria Luiza D'Agostini Borges Esteves**  
Pós-graduanda em Dermatologia  
Faculdades BWS  
Brasil



**Byron José Figueiredo Brandão**  
Professor – Dermatologia  
Faculdades BWS  
Brasil

### Palavras-chave

Envelhecimento cutâneo. Colágeno. Propriedades mecânicas da pele.

### Keywords

Skining aging. Collagen. Mechanical properties of the skin.

## INTRODUÇÃO

Envelhecer é um processo natural e progressivo; ocorrem alterações, estímulos endógenos e exógenos, que influenciam no processo individual de envelhecimento da pele. A pele reserva grande importância para a homeostasia orgânica, preservando a eficácia e eficiência das células. Fornece proteção física, química, de raio ultravioleta (UV) e de desidratação. O colágeno é um importante fator para formação de rugas<sup>(1-4)</sup>.

O envelhecimento da pele é um processo degenerativo multifatorial, relacionado com o fotoenvelhecimento, estresse oxidativo e resposta inflamatória. Estruturalmente o colágeno é constituído de cadeias peptídicas, formados de vários aminoácidos organizados em tripla-hélice, e a hidroxilisina e a hidroxiprolina juntas estabilizam a tripla-hélice. Todo esse conjunto de forma helicoidal resulta em alta resistência, considerando o tropocolágeno, que é responsável por formar as fibrilas colágenas<sup>(1, 2, 5-7)</sup>.

O colágeno é uma proteína estável sintetizado pelos fibroblastos, e garante adequado funcionamento dos tecidos. E o ácido ascórbico contribui para as funções fisiológicas no restabelecimento da pele e na síntese de colágeno<sup>(1, 2, 8, 9)</sup>.

O colágeno do tipo I é o mais abundante no organismo e a matriz extracelular é responsável pela flexibilidade e vigor da pele<sup>(10)</sup>.

O colágeno sofre alterações mecânicas com forte influência no mecanismo do envelhecimento, sendo uma fibra com grande diversidade, conferindo elasticidade, estabilidade, resistência e estrutura aos sistemas<sup>(1, 6, 11, 12)</sup>.

As rugas são alterações na pele que formam com o envelhecimento, principalmente em regiões mais expostas ao sol e são classificadas clinicamente em superficiais e profundas. Pode também, ser classificadas como rugas estáticas, dinâmicas e gravitacionais<sup>(2, 13-15)</sup>.

Richard Glogau criou outra classificação, fundamentado na formação de rugas, avaliando o fotoenvelhecimento, as alterações da pigmentação da pele, a idade e uso de maquiagem, classificando em tipos de I a IV<sup>(16)</sup>.

Na pele jovem, o colágeno I se destaca frente ao colágeno III, enquanto na pele do idoso, acontece o contrário. No envelhecimento, ocorrem mudanças estruturais e

funcionais inevitáveis. Na derme, diminui os fibroblastos, colágeno e elastina. Ocorre resposta degenerativa das fibras elásticas, reduzindo sua elasticidade. A soma dessas alterações multifatoriais resulta na perda do colágeno, considerado as modificações dos encargos orgânicos, que são atribuídas individualmente <sup>(10, 15, 17)</sup>.

No processo de envelhecimento, as alterações estruturais e funcionais devem ser diferenciadas do fisiológico para o patológico. Encontra-se variabilidade nas espessuras da derme e epiderme, anexos cutâneos e densidade de nervos nas distintas regiões do corpo. Também podem ser observadas deposições variáveis do colágeno dérmico o que pode talvez influenciar no envelhecimento. A diminuição da síntese de colágeno é constante, se tornando mais rígidas e menos elásticas <sup>(15-17)</sup>.

Neste estudo, foi evidenciado uma clara relação entre o colágeno e o envelhecimento da pele. O conjunto das alterações endógenas e exógenas acarreta em perdas significativas de estruturas importantes, como algumas fibras e o colágeno. Mostrando o expressivo impacto na qualidade de vida do indivíduo e a importância de buscar opções para modulação do envelhecimento.

## MATERIAIS, SUJEITOS E MÉTODOS

Realizado revisão teórica de 25 artigos e periódicos científicos, nos idiomas inglês e português, do período de 1986 a 2015, a fim de demonstrar aspectos importantes da senescência cutânea relacionada ao colágeno e outros elementos. A metodologia utilizada para fundamentar este tema, foi uma revisão teórica como análise qualitativa exploratória com base em artigos e periódicos científicos. Utilizado o contexto de artigos correlacionados ao colágeno, voltado para as áreas médicas. Foram excluídos todos os artigos voltados especificamente para indústria de cosméticos, com a finalidade de evitar conclusões e/ou conflitos tendenciosos da literatura pesquisada.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

A maioria dos autores pesquisados concorda com a ideia de que o envelhecimento é entendido como fenômeno complexo, que envolve inúmeros fatores como a condição imunológica, os níveis hormonais, a genética em si e diversos eventos ambientais, como oscilações de temperatura, umidade e a exposição à irradiação UV. Também são consideradas as particularidades do indivíduo, como fator psicossocial e biofísico <sup>(1-3, 5, 9, 13, 14, 18, 19)</sup>.

Existem pequenas variações entre os autores na classificação das rugas da pele quanto à fotoexposição. Carruthers utilizou para classificar as rugas, quanto ao fotoenvelhecimento, uma escala criada por Richard Glogau que classifica as rugas por tipos, que variam do tipo I ao tipo IV. Onde divide não somente as rugas, mas também o processo de envelhecimento: Tipo I – sem rugas; Tipo II – rugas dinâmicas, formadas pela expressão facial; Tipo III – rugas de repouso; Tipo IV – rugas generalizadas, mesmo sem expressão facial. Nota-se maior quantidade de colágeno tipo I nos jovens e do tipo III no idoso, demonstrando que o envelhecimento se apresenta de maneira intrínseca ou cronológica e inevitável <sup>(15, 16, 20, 21)</sup>.

Apesar de alguns pesquisadores não denotarem tal achado, a maioria considera que na pele do jovem exista uma maior quantidade de colágeno tipo I e a do tipo III no idoso, demonstrando que o envelhecimento se apresenta de maneira intrínseca ou cronológica e é inevitável. Quanto aos fatores intrínsecos como a exposição ao sol, fatores ambientais e genéticos são plausíveis de intervenção mínima. Por outro lado, os pesquisadores defendem que os fatores extrínsecos como, hábitos pessoais, tabagismo, abuso do álcool e drogas ilícitas, também os movimentos musculares repetitivos (faciais), má alimentação, podem afetar diretamente o envelhecimento da pele de modo individual. A soma das mudanças qualitativas e quantitativas ocorre constantemente, levando ao aumento da rigidez e redução ou até a perda da elasticidade do tecido conjuntivo, causando envelhecimento cutâneo mais precoce <sup>(10, 16, 17, 21-24)</sup>.

A literatura escolhida apresenta algumas discordâncias ou não esclarece sua opinião sobre o envolvimento do ácido ascórbico (Vitamina C), como componente fundamental na síntese de colágeno. Mas concorda que as agressões ao colágeno no

dia-a-dia ocorrem por diversos processos, sendo associados principalmente à irradiação ultravioleta, estresse oxidativo, tabagismo e resposta inflamatória exacerbada <sup>(1, 2, 5, 9, 14, 20)</sup>.

Os autores concordam que o envelhecimento intrínseco ou cronológico é inevitável e causam mudanças estruturais e funcionais em todas as camadas da pele. Progressivamente, ocorre uma diminuição da renovação das células epidérmicas que, na pele jovem adulta, demora aproximadamente de 28 dias, por outro lado em uma pele envelhecida demora cerca de 40 a 60 dias, ocasionando em uma diminuição da espessura da pele e, desta maneira, afeta a função de barreira da pele, a esfoliação e a reparação celular. Alguns grupos de pesquisa identificam que na pele idosa, os corneócitos tendem a se aglutinar à superfície, levando a uma textura rugosa e aparência escamosa. Os artigos expõem que na derme, sucede uma diminuição na quantidade de fibroblastos, juntamente com o colágeno e elastina, resultando no aparecimento de rugas e perda de elasticidade; perda da microvasculatura dérmica, diminuindo o suprimento de sangue à pele e contribuindo para a atrofia da pele e dos seus anexos <sup>(1, 4, 6, 11, 12, 15, 16, 24)</sup>.

A cútis, quando exposta por longos períodos ao sol, leva a uma inflamação crônica, pois a quantidade de elastina aumenta proporcionalmente à quantidade de radiação solar e adquire uma aparência anormal ao passar dos anos. Apresenta também, uma associação direta as fibras elásticas, a elastose, com a pele envelhecida, e também a exposição à radiação (UV), induz uma diminuição da espessura e do enrolamento das fibras elásticas na derme papilar e reticular <sup>(1, 4, 6-8, 10-12, 14, 15, 24)</sup>.

A princípio, em resposta à deterioração das fibras elásticas, irão apresentar-se hiperplásticas, resultando numa grande quantidade de tecido elástico, sendo o nível de exposição solar proporcional a esta hiperplasticidade. Ocorre uma resposta degenerativa secundária nas fibras elásticas envelhecidas, resultando em diminuição da elasticidade. Nestes casos, ocorre alteração no padrão normal das fibras elásticas imaturas, denominado oxitalano, localizado na derme papilar. As fibras formam então, uma rede na pele jovem que, com o decorrer dos anos, vai desaparecendo <sup>(6, 8, 10, 12, 14, 15)</sup>.

Outros constituintes primários da derme, como os glucosaminoglicanos (GAG), também são responsáveis pela aparência externa da pele. No decorrer dos anos, os pesquisadores afirmam que sofremos diversas alterações decorrentes não somente do tempo, mas da resultante de múltiplos fatores, onde todas terminam com a perda do colágeno, elastina, fibras reticulares entre outros <sup>(1, 2, 18, 19, 25)</sup>.

Na senescência cutânea, entendida como fator deteriorante e progressivo, sem a possibilidade de interrupção. O colágeno, que é degradado naturalmente através de processos fisiológicos, intrínseco ao nível de sua estrutura e função. Os autores atribuem esse fato, por ter como principal constituinte o colágeno tipo I, e relacionam diretamente a sua estrutura e organização, das quais, são fundamentais para exercer suas funções (elasticidade, estabilidade, conjuntura estrutural) <sup>(1-3, 5, 9, 13, 14, 18-20, 25)</sup>.

As pesquisas selecionadas propõem que no envelhecimento fisiológico, ocorrem processos que levam a desidratação da pele que acabam deteriorando precocemente, essas funções e que acentuam as rugas pré-existentes. A espessura relativa da derme e da epiderme total da derme, independente da idade, sua distribuição e seu fenótipo na população celular na derme, a presença de anexos cutâneos, a densidade da microvasculatura e dos nervos, é discutida variavelmente conforme a região do corpo <sup>(2, 3, 10, 13, 17, 23)</sup>.

Para compreender os diversos mecanismos envolvidos no processo de envelhecimento, a literatura coloca como necessário entender as alterações estruturais e funcionais que ocorrem ao longo dos anos, diferenciando principalmente as alterações intrínsecas naturais (fisiológicas) do envelhecimento, de processos patológicos cumulativos ou agressões extrínsecas <sup>(2, 4, 6)</sup>.

Liao et al., concordam que a síntese de colágeno reduz gradualmente e progressivamente, com a senescência natural do organismo e essa diminuição leva a sua deformação e a torna menos flexível <sup>(2, 3, 13)</sup>.

Compreende-se que o suporte estrutural da derme vai sendo consumido se tornando menos elástica e mais delgada, portanto, menos competente para resistir às alterações mecânicas <sup>(10, 17, 21-23)</sup>.

Outros autores relatam que cada indivíduo retrata um ritmo de mudança nas funções orgânicas, apresentando variações de órgão para órgão e inclusive de pessoa para pessoa da mesma idade. Este fato fortalece a ideia das distintas formas de se expressar, apesar do envelhecimento ser um processo natural. O envelhecimento cutâneo é um processo intrínseco e extrínseco, multifatorial induzido por fatores ambientais e hábitos pessoais <sup>(2, 13, 14, 24)</sup>.

Por outro lado, alguns grupos de pesquisadores afirmam que o envelhecimento é acelerado quanto ao seu fluxo fisiológico, em situações que envolvam processos patológicos ou agressões do meio externo. Tendo em consideração, a diversidade na espessura da derme e epiderme, vascularização e nervos que variando nas regiões da pele, singularizando os danos implicados <sup>(2, 3, 10, 13, 14, 17)</sup>.

A literatura pesquisada apresenta pouca divergência sobre o assunto de envelhecimento e o colágeno. Os autores selecionados associam os fatores exógenos à degradação precoce do colágeno. Por outro lado, Manela-Azulay e outros autores, relacionam o uso da vitamina C e a prevenção à fotoexposição, como uma tentativa de modular o envelhecimento fisiológico. Todos os pesquisadores compartilham da mesma linha de raciocínio, onde as alterações causadas por fatores intrínsecos, quando possíveis, e extrínsecos com condutas terapêuticas (radiofrequência, por exemplo) e atenção primária à saúde, resultariam em atraso na fisiologia do envelhecimento <sup>(2, 4, 6, 9)</sup>.

## **CONCLUSÕES / CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Nesta revisão foi possível evidenciar que existe uma clara relação entre colágeno e o envelhecimento. Ao longo dos anos, há alterações influenciadas por agressões endógenas e exógenas, resultando em perdas significativas do colágeno, elastina e das fibras reticulares. Estas alterações, quando aceleradas, têm forte impacto na qualidade de vida do indivíduo. Em todo o mundo, a busca pela juventude continua a crescer exponencialmente, e é importante encontrar opções quanto à evolução do envelhecimento. As mudanças de hábitos diários e prevenções, como

fotoproteção podem influenciar diretamente nos fatores progressivos, intrínsecos, que estão presentes ao longo dos anos de cada indivíduo, levando a um atraso no envelhecimento habitual da pele.

## REFERÊNCIAS

1. Fenske NA, Lober CW. Structural and functional changes of normal aging skin. *J Am Acad Dermatol*. [Internet]. 1986 Out [Citado 2022 Jul.13];15 (4 Pt 1):571–85. Disponível em: [https://www.jaad.org/article/S0190-9622\(86\)70208-9/pdf](https://www.jaad.org/article/S0190-9622(86)70208-9/pdf)
2. Bernstein EF, Chein YQ, Tamai K, Shepley KJ, Resnik KS, Zhang H, et al. Enhanced Elastin and Fibrillin Gene Expression in Chronically Photodamaged Skin. *J Inv Dermatol*. [Internet]. 1994 Ago [Citado 2022 Jul.13];103(2):182. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022202X94976546>
3. Longo C, Galimberti M, De Pace B, Pellacani G, Bencini PL. Laser skin rejuvenation: epidermal changes and collagen remodeling evaluated by in vivo confocal microscopy. *Lasers Medical Sci* 28.3. [Internet]. 2013 Jul [Citado 2022 Jul.13];769-776. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10103-012-1145-9>
4. Schwartz E, Cruickshank FA, Christensen CC, Perlish JS, Lebwohl M. Collagen alterations in chronically sun-damaged human skin. *Photochemistry and photobiology*. [Internet]. 1993 Dez [Citado 2022 Jul.14];58(6): 841-844. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1751-1097.1993.tb04981.x>
5. Vázquez F, Palacios S, Aleman N, Guerrero F. Changes of the basement membrane and type IV collagen in human skin during aging. *Maturitas*. [Internet]. 1996 Nov [Citado 2022 Jul.14];25(3): 209-215. Disponível em: [https://www.maturitas.org/article/S0378-5122\(96\)01066-3/pdf](https://www.maturitas.org/article/S0378-5122(96)01066-3/pdf)
6. Talwar HS, Griffiths CEM, Fisher GJ, Hamilton TA, Voorhees JJ. Reduced type I and type III procollagens in photodamaged adult human skin. *J Inves Dermatol*. [Internet]. 1995 Ago [Citado 2022 Jul.14];105 (2): 285-290. Disponível em: [https://www.jidonline.org/article/S0022-202X\(15\)42293-6/pdf](https://www.jidonline.org/article/S0022-202X(15)42293-6/pdf)

7. Montanha VC. Caracterização de Microesferas de Colágeno ou Fibroína como Suporte para Células Tronco. [Internet]. 2012 Out [Citado 2022 Jul.15]. Disponível em: [https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/82/82131/tde-08012013-111744/publico/TDE\\_VanessaCamilaMontanha.pdf](https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/82/82131/tde-08012013-111744/publico/TDE_VanessaCamilaMontanha.pdf)
  
8. Oba A, Edwards C. Relationships between changes in mechanical properties of the skin, wrinkling, and destruction of dermal collagen fiber bundles caused by photoaging. *Skin Research Technology*. [Internet]. 2006 Out 05 [Citado em 2022 Jul.15]; 12 (4): 283-288. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.0909-752X.2006.00154.x>
  
9. Manela-Azulay M, Mandarim de Lacera CA, Perez MA, Filgueira AL, Cuzzi T. Vitamina C. *Anais Brasileiros Dermatol*. [Internet]. 2003 Jun [Citado 2022 Jul.15]; 78: 265-272. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abd/a/hgLDMrqkx63MpNKC8XH5TzG/?lang=pt>
  
10. Seidenari S, Giusti G, Bertoni L, Magnoni C, Pellacani G. Thickness and echogenicity of the skin in children as assessed by 20-MHz ultrasound. *Dermatol*. [Internet]. 2000 [Citado 2022 Jul.16]; 201(3): 218-222. Disponível em: <https://www.karger.com/Article/Abstract/18491>
  
11. Panwar P, Lamour G, Mackenzie NWC, Yang H, Ko F, Li H, et al. Changes in structural mechanical propertires and degradability of collagen during agind associated modifications. *J Biol Chem*. [Internet]. 2015 Jul [Citado 2022 Jul.16]; 290 (38): 23291-306. Disponível em: [https://www.jbc.org/article/S0021-9258\(20\)44777-5/pdf](https://www.jbc.org/article/S0021-9258(20)44777-5/pdf)
  
12. Bailey AJ, Paul RG, Knott L. Mechanisms of maturation and ageing of collagen. *Mech Ageing Dev*. [Internet]. 1998 Dez [Citado 2022 Jul.16];106(1-2): 1-56. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0047637498001195?via%3Dihub>

13. Liao YH, Kuo WC, Chou SY, Tsai CS, Lin GL, Tsai MR, et al. Quantitative analysis of intrinsic skin aging in dermal papillae by in vivo harmonic generation microscopy. *Biomed. Opt. Express*. [Internet]. 2014 [Citado 2022 Jul.17];5(9): 3266–3279. Disponível em: <https://opg.optica.org/boe/fulltext.cfm?uri=boe-5-9-3266&id=300522>
14. Gilchrest BA. Skin aging and photoaging: an overview. *J Am Acad Dermatol*. [Internet]. 1989 Set [Citado 2022 Jul.17];21(3): 610-613. Disponível em: [https://www.jaad.org/article/S0190-9622\(89\)70227-9/pdf](https://www.jaad.org/article/S0190-9622(89)70227-9/pdf)
15. Baumann L. Skin ageing and its treatment. *The Journal of pathology*. [Internet]. 2007 Jan [Citado 2022 Jul.17];211(2): 241-251. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/path.2098>
16. Carruthers J, Carruthers A. The effect of full-face broadband light treatments alone and in combination with bilateral crow's feet botulinum toxin type A chemodenervation. *Dermatol Surgery*. [Internet]. 2004 Mar [Citado 2022 Jul.18];30(3): 355-366. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1524-4725.2004.30101.x>
17. Mccullough JL, Kelly KM. Prevention and treatment of skin aging. *Annals of the New York Acad Sci*. [Internet]. 2006 Mai [Citado 2022 Jul.18];1067(1): 323-331. Disponível em: <https://nyaspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1196/annals.1354.044>
18. Schulze C, Wetzel F, Kueper T, Malsen A, Muhr G, Jaspers S, et al. Stiffening of human skin fibroblasts with age. *Biophysical J*. [Internet]. 2010 Out [Citado 2022 Jul.18];99(8): 2434-2442. Disponível em: [https://www.cell.com/biophysj/fulltext/S0006-3495\(10\)00995-1](https://www.cell.com/biophysj/fulltext/S0006-3495(10)00995-1)
19. Hill MW. Influence of age on the morphology and transit time of murine stratified squamous epithelia. *Archives of Oral Biology*. [Internet]. 1988 [Citado 2002 Jul.19];33(4): 221-229. Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S003996988901823?via%3Dihub>

20. Chung JH, Hanft VN, Kang S. Aging and photoaging. *J Am Acad Dermatol*. [Internet]. 2003 Out [Citado 2022 Jul.19];49(4): 690-697. Disponível em: [https://www.jaad.org/article/S0190-9622\(03\)02127-3/fulltext](https://www.jaad.org/article/S0190-9622(03)02127-3/fulltext)
  
21. Yamauchi M, Woodley DT, Mechanic GL. Aging and cross-linking of skin collagen. *Biochemical and Biophysical Research Communications* [Internet]. 1988 Abr [Citado 2022 Jul.19];152(2):898–903. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0006291X88801244?via%3>
  
22. Takeda K, Gosiewska A, Peterkofsky B. Similar, but not identical, modulation of expression of extracellular matrix components during in vivo aging of human skin fibroblasts. *J Cellular Physiology*. [Internet]. 1992 Dez [Citado 2022 Jul.19];153(3): 450-459. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jcp.1041530303>
  
23. Montagner S, Costa A. Bases biomoleculares do fotoenvelhecimento. *Anais Bras Dermatol*. [Internet]. 2009 Jul [Citado 2022 Jul.19];84(3) 263-9. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abd/a/NyVcHQRMsNyx6v5TDTbJmGz/?format=pdf&lang=pt>
  
24. Lapiere CM. The ageing dermis: the main cause for the appearance of 'old' skin. *British J Dermatol*. [Internet]. 1990 Abr [Citado 2002 Jul.19];122(s35): 5-11. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2133.1990.tb16119.x>
  
25. Rabe JH, Mamelak AJ, McElgunn PJS, Morison WL. Photoaging: mechanisms and repair. *J Am Acad Dermatol*. [Internet]. 2006 Jul [Citado 2022 Jul.19];55(1): 1-19. Disponível em: [https://www.jaad.org/article/S0190-9622\(05\)01546-X/fulltext](https://www.jaad.org/article/S0190-9622(05)01546-X/fulltext)